



Review / Revisão

MANEJO COSMÉTICO E FARMACOLÓGICO DA DERMATITE SEBORREICA

Renan Martins dos Santos*

Especialista em Gestão Industrial Farmacêutica, Instituto de Pós-Graduação, Campus de Belo Horizonte, MG, Brasil.

*Autor Correspondente: Av. Getúlio Vargas, 286, Belo Horizonte, Minas Gerais. CEP: 30.112-020. renanmarti@hotmail.com

Received: 03 December 2014; Revised 20 December 2014; Accepted 22 December 2014; Published online: 24 December 2014

Resumo: A dermatite seborreica é caracterizada como uma doença inflamatória crônica comum, sem predileção racial, acometendo de 1 a 3% da população, sendo os homens acometidos com maior frequência. A fisiopatologia da dermatite seborréica ainda não está completamente descrita, todavia, a doença é geralmente associada à presença de *Malassezia furfur* no couro cabeludo e pele dos indivíduos acometidos. Considerando os sítios anatômicos, o modo como a doença se instala em seres humanos e os custos e métodos mais viáveis para o manejo, produtos cosméticos específicos são a opção de tratamento de primeira escolha, com ampla aceitação. As formulações cosméticas intituladas de *anticaspas* são de grau de risco II, por isso passam por processos mais rigorosos de inspeção antes da comercialização. Os avanços científicos e tecnológicos na área da cosmetologia preocupam-se dentre outras coisas, avaliar o risco e minimizar os efeitos adversos ocasionados pelos cosméticos, se propondo também a apresentar novas técnicas de controle e avaliação da qualidade de produtos e matérias-primas, visto que existe uma escassez grande de ensaios neste tipo de produto. Este artigo apresenta uma revisão sobre as substâncias disponíveis para o manejo da dermatite seborreica por cosméticos e por medicamentos, bem como discussões a respeito dos poucos estudos existentes de eficácia e segurança das formulações.

Palavras-chave: dermatite seborreica, cosméticos, medicamentos.

Abstract: (*Cosmetic and Pharmacological Management of Seborrheic Dermatitis*) Seborrheic dermatitis is characterized as a common chronic inflammatory disease without racial predilection, affecting 1-3% of the population, being men affected more often. The pathophysiology of seborrheic dermatitis remains not fully described; however, the disease is usually associated with the presence of *Malassezia furfur* in the scalp and skin of affected individuals. Considering the anatomical sites, the manner that the disease develops in humans and the most feasible cost and methods for the management, specific cosmetic products are the treatment option of choice, with wide acceptance worldwide. The cosmetic formulations for dandruff are entitled grade II risk, so they go through more rigorous inspection process before marketing. The scientific and technological advances in the field of cosmetology are committed, among other points, to assess the risk and minimize possible adverse effects caused by cosmetics, and also to introduce new techniques of control and evaluation of the quality of products and raw materials, as there is still a great demand on control testing of this type of product. This article presents an overview of the ingredients and drugs currently available for the management of seborrheic dermatitis cosmetics and medicines, as well as discussions of the few studies of efficacy and safety of the available formulations.

Key words: Seborrheic dermatitis, cosmetics, medication.

Introdução

A dermatite seborréica é caracterizada como uma doença inflamatória crônica comum, sem predileção racial, acometendo de 1 a 3% da população, sendo os homens acometidos com maior frequência em todas as faixas etárias. Tal fato está vinculado a taca de conversão da testosterona pela enzima 5- α -redutase em 5-dihidroxitestosterona, que é capaz de aumentar consideravelmente a oleosidade local (Formariz et al., 2005).

Os primeiros elementos leveduriformes em escamas de couro cabeludo foram descritos em 1887 por Malassez. A levedura *Malassezia furfur* (anteriormente *Pityrosporum ovale*) foi correlacionada por Leone (1952) à

pitiríase do couro cabeludo, ao eczema seborréico figurado e outras dermatoses escamosas. A doença se apresenta com quadros de melhora a piora com tendência a se agravar em situações de fadiga ou estresse emocional, consumo de alimentos gordurosos e ingestão de bebidas alcoólicas, fumo e banhos quentes. Considera-se que o diabetes, a doença de Parkinson, a obesidade, determinadas doenças psiquiátricas e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) possam estar associados à dermatite seborréica (Formariz et al., 2005; Sampaio et al., 2011; Souza, 2011).

Aspectos Fisiopatológicos da Dermatite Seborreica

Algumas hipóteses foram descritas para explicar as causas ainda pouco conhecidas da dermatite seborreica. Existem estudos relacionados ao aumento da epidermopoiese, que leva à hiperprodução de queratina, associação a deficiências vitamínicas, especialmente as do complexo B (B2, B6 e B12) e biotina. Outra hipótese seria a interpretação microbiológica que relaciona a levedura residente na pele, que apresenta características lipofílicas, se concentrar em regiões ricas em glândulas sebáceas ocasionando prurido e eritema (Sampaio et al., 2011).

As leveduras do gênero *Malassezia* são lipodependentes, presentes na microbiota natural da pele do ser humano e de animais, dimórficas e de grande pleomorfismo; anteriormente, foram classificadas a partir de critérios morfológicos (células ovais com gemulação de base larga e células redondas com gemulação de base estreita respectivamente) e enquadradas no gênero *Pityrosporum*. Entretanto, estudos moleculares levaram à modificação dos dados taxonômicos e à divisão do gênero em sete espécies (Tabela 1) (Schlottfeldt et al., 2002; Girão et al., 2004; Sampaio et al., 2011).

Tabela 1 – Espécies do gênero *Malassezia*
Espécies de *Malassezia*

<i>M. pachydermatis</i>
<i>M. furfur</i>
<i>M. sympodialis</i>
<i>M. globosa</i>
<i>M. obtusa</i>
<i>M. restricta</i>
<i>M. slooffiae</i>

Fonte: Sampaio et al., 2011 (adaptado)

A fisiopatologia da dermatite seborreica ainda não está completamente descrita, todavia, a doença é geralmente associada à presença de *Malassezia furfur* no couro cabeludo e pele dos indivíduos acometidos. Em recém-nascidos, iniciam-se erupções com escamas amareladas no couro cabeludo, podendo se disseminar por face, ao redor das sobrancelhas e orelhas, sob o pescoço, corpo, axilas e área coberta por fraldas, que regredem espontaneamente normalmente aos seis meses de vida. Os sintomas se tornam mais intensos com o calor, umidade e uso roupas de lã, e com início do inverno, onde a exposição à radiação UV é menor. A radiação ultravioleta é capaz de induzir respostas antiinflamatórias sobre a pele alterando a produção de algumas citocinas (Duarte et al., 2006; Sampaio et al., 2011; Ferreira et al., 2013).

Excluída *M. pachydermatis*, todas as espécies do gênero *Malassezia* são lipídeo-dependentes devido à incapacidade de síntese dos ácidos graxos C₁₄ e C₁₆, necessitando de uma fonte lipídica externa para suprir as vias bioquímicas envolvidas no seu metabolismo. Esse gênero é capaz de produzir diferentes tipos de enzimas incluindo lipases, fosfolipases e hidrolases, responsáveis por prover os lipídeos necessários ao seu crescimento. A atividade da fosfolipase A₂ (PLA₂) por leveduras do gênero *Malassezia* tem efeito desencadeador das respostas inflamatórias na pele: a enzima é capaz de liberar ácido araquidônico das células epiteliais, disponibilizando-o para as

cicloxygenases, enzimas produtoras de prostaglandinas, produtos da cascata da que estão entre os principais mediadores do processo inflamatório (Rodrigues et al., 2008; Lautert, 2010).

A colonização do couro cabeludo por leveduras do gênero *Malassezia* auxilia na proteção do couro cabeludo contra fungos dermatófitos, todavia adultos e idosos podem ser acometidos. A invasão por estes fungos no couro cabeludo adulto pode ser acompanhada de alopecia, podendo ou não apresentar descamação e reação eritematosa, confundindo-se com a dermatite seborreica. Se os bulbos são acometidos, a alopecia pode se tornar permanente (Rodrigues et al., 2008).

Alguns tipos de micoses superficiais apresentam-se bastante comuns. A *tinea capititis* é desenvolvida por espécies de fungos que sofrem variações com tempo, região, fatores étnicos, ambientais, socioeconômicos e densidade populacional, sendo as espécies do gênero *Trichophyton* as mais comuns em adultos da raça negra (Alchorne; Abreu, 2008; Rodrigues et al., 2008).

O fungo *T. rubrum* está entre os agentes etiológicos detectados com maior frequência nas dermatofisés humanas. *T. rubrum* é capaz de atuar de maneira invasiva dando início a infecções mais profundas que culminam em granulomas dermatofíticos. Estudos de infecção *in vitro* demonstraram a presença de adesinas de caráter glicoprotéico expressas por *T. rubrum* e *T.*

mentagrophytes, responsáveis pela facilitação da obtenção de carbono, nitrogênio, fósforo e enxofre direto do tecido do hospedeiro (Santos e Dias-Souza, submetido para publicação). Estas espécies secretam uma ampla variedade de enzimas como lipases, queratinases, elastases, colagenases e fosfatases. Essa maquinaria permite que estas espécies utilizem proteínas, substratos queratinosos, lipídeos, mucinas e ácidos nucleicos como nutrientes, favorecendo a disseminação pelo tecido do hospedeiro (Peres, 2005; Maranhão, 2008).

Ingredientes ativos usados em formulações cosméticas para o tratamento das dermatofitoses

Considerando os sítios anatômicos, o modo como estas doenças se instalam em seres humanos e os custos e métodos mais viáveis para o manejo destas, produtos cosméticos específicos são a opção de tratamento de primeira escolha, com ampla aceitação mundial. Cosméticos são preparações naturais e/ou sintéticas que podem ser aplicadas em diversas partes do corpo com objetivo de limpeza, manter em bom estado, perfumá-las ou alterar a aparência (BRASIL, 2000). Segundo as resoluções da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) 79/2000 e 355/1999, os cosméticos apresentam-se divididos em dois grupos de risco sendo os de grau I com risco mínimo e grau II com risco potencial. Neste último estão enquadrados todas

as linhas de produtos denominados *anticaspa*. Produtos de grau II tem exigência de registro junto ao Ministério da Saúde, e fazem parte deste grupo as formulações de uso infantil, para tratamento de acne e filtros solares, considerando a finalidade de uso, área do corpo abrangida, modo e cuidados a serem observados para a utilização correta (Chorilli et al., 2006; Rath; Canaes, 2009; Souza, 2013; Gomes, 2013).

As formulações cosméticas anticaspa, assim como os demais produtos grau de risco II, passam por processos mais rigorosos de inspeção antes da comercialização. Em um estudo realizado no Estado do Paraná, no segundo semestre de 2006, constatou-se que dentre os antifúngicos mais solicitados para o tratamento destas dermatites causadas por fungos, estão formulações contendo os ingredientes ativos: cetoconazol, piritonato de zinco, violeta genciana e miconazol (Rabito; Truiti, 2009; Bonafin, 2010).

A seguir, discutem-se as principais substâncias de uso cosmético no manejo da caspa:

Piritonato de zinco

O piritonato de zinco possui propriedades fungistáticas e bacteriostáticas e é usado similarmente como sulfeto de selênio, com concentrações entre 1 e 2% para controle da dermatite seborréica e caspa (Sweetman et al., 2007).

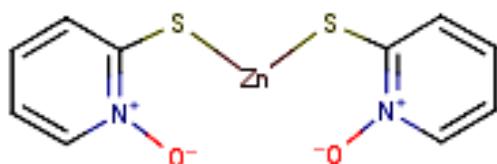


Fig. 1 - Estrutura do Piritonato de Zinco (Fonte: drugbank.com)

Piroctone olamina

Conhecido por possuir ação antifúngica e antibacteriana, o piroctonato de olamina é capaz de inibir a formação de ácidos graxos livres no couro cabeludo que causam irritação. É utilizado em concentrações que variam

de 0.05 a 1%, podendo ser combinado com outros ativos como o ácido salicílico. Seu uso em emprego se dá nas mais variadas formulações como tônicos, shampoos e condicionadores (Schmidt-Rose et al., 2011).

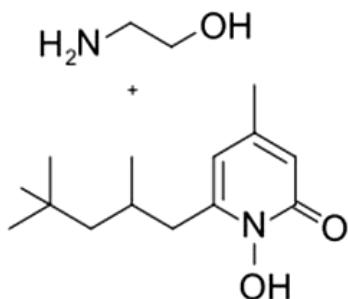


Fig. 2 - Representação estrutural do Piroctone olamina (Fonte: Dubini et al., 2005)

Ácido Salicílico

Encontrado em geral na forma de pó branco cristalino ou cristais incolores, como forma sintética do ácido salicílico apresenta-se como sólido branco e inodoro, entretanto, se preparado a partir do salicilato de metila natural, pode adquirir coloração levemente rosa ou amarelada com um odor fraco que se assemelha à menta. Com fórmula molecular $C_7H_6O_3$, também chamado de ácido orto-hidroxibenzóico, o ácido salicílico tem boa permeação na pele e é capaz de causar irritações moderadas em seres humanos, sendo as aplicações com este ácido capazes de

causar dermatites (Wolwerton et al., 2007; Yamamoto et al., 2008)

O ácido salicílico possui propriedades queratolíticas e fungicidas e é aplicado topicalmente no tratamento de infecções por dermatófitos como a caspa, dermatite seborréica, ictiose e acne. Usualmente é utilizado em concentrações que variam até 2% mas, podendo chegar até 6%, embora seja amplamente conjugado a outras drogas em formulações tais como alcatrão de carvão (coaltar) e piritonato de zinco, sendo as formulações mais comuns para o tratamento e manejo da caspa os shampoos e tônicos. (Sweetman et al., 2007).

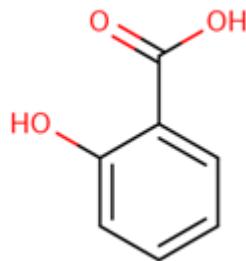


Fig. 3 - Estrutura do Ácido Salicílico (Fonte: drugbank.com)

Sulfeto de Selênio

Caracterizado como um pó brilhante laranja a marrom avermelhado e com odor característico de sulfeto de hidrogênio, o sulfeto de selênio apresenta propriedades antifúngicas e antiseborréica, sendo empregado em shampoos para o tratamento da caspa e dermatite seborréica do couro cabeludo. Formulações de shampoos contendo entre 1 e 2,5% são as mais usadas e de um modo geral são aplicadas para lavagem dos fios por 2 ou 3 minutos devendo ser repetidas, e este processo deve ocorrer pelo menos duas vezes por semana por duas semanas. Este ingrediente também é empregado na composição de loções e pode ser aplicado em conjunto com

outros sistemas de tratamento da *tinea capitis* (Valia, 2006; Yamamoto et al., 2008).

O sulfeto de selênio é capaz de causar irritações nas conjuntivas, pele, couro cabeludo, áreas genitais e dobras cutâneas. Também é capaz de desbotar a coloração dos fios, propriedades as quais minimizam o emprego deste sal nas formulações. Devido sua toxicidade o tempo de contato do produto nos shampoos durante a aplicação não deve exceder três minutos e também o contato com as mucosas deve ser evitado para reduzir o risco de absorção (Sweetman et al., 2007).

Se=S

Fig. 4 – Sulfeto de Selênio (Fonte: drugbank.com)

Alcatrões e óleos

Os alcatrões e óleos são capazes de causar acne e erupções na pele devendo ser evitados sobre a pele inflamada ou lesada, além de ser usado com máxima cautela em regiões da face, dobras cutâneas e genitálias. As reações de sensibilidade a estes compostos são raras mas podem aparecer. As preparações destes compostos são capazes de manchar a pele, cabelo e roupas. Dependendo da composição, efeitos sistêmicos do alcatrão se assemelham ao de compostos fenólicos, inclusive algumas propriedades carcinogênicas. (Van Schooten et al., 1994).

Obtido através da destilação destrutiva do carvão em altíssimas temperaturas (900 a 1100°C), o alcatrão de carvão se caracteriza como líquido preto de odor forte penetrante característico. É ligeiramente solúvel em água e parcialmente solúvel em solventes orgânicos como álcool, clorofórmio, acetona e éter de petróleo. Os alcatrões e óleos são capazes de reduzir a espessura da epiderme, combater o prurido, além de um leve poder anti-séptico. São empregados em preparações de uso tópico em casos de eczema, psoríase, caspa e dermatite seborréica, sendo que a sua eficácia é significativamente aumentada nos tratamentos da psoríase quando há exposição a luz ultravioleta (UVB) (FDA, 1998).

Moléculas de uso em formulações medicamentosas

Para a terapia de dermatites e infecções fúngicas, existem disponíveis produtos industrializados e manipulados, cosméticos e medicamentos. Os últimos podem ser administrados por diversas vias, destacando-se a tópica. Dentro os principais ativos destacam-se o cetoconazol e o clobetasol (Rabito; Truiti, 2009).

O clobetasol é amplamente utilizado na corticoterapia tópica, de particular valor, quando utilizado pro curtos períodos para tratamento de dermatoses resistentes. Seu efeito farmacológico na pele acontece de forma a criar uma resposta anti-inflamatória não específica resultante de uma vasoconstrição e decréscimo na síntese do colágeno. Na psoríase do couro cabeludo, foi evidenciada a eficácia e segurança através de um estudo com a utilização de shampoo contendo 0,05% do propionato de clobetasol. Pomadas e cremes também podem ser comumente utilizadas nestes casos (Maia, 2012).

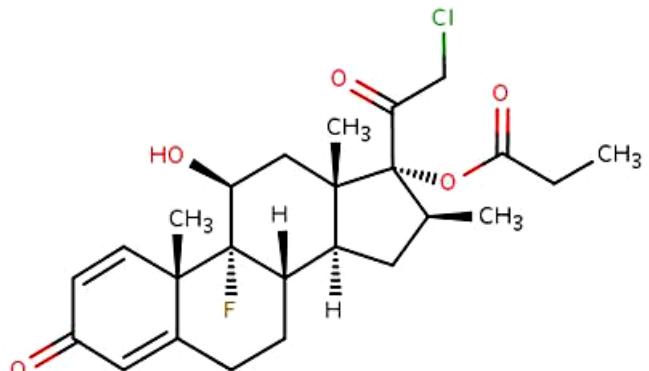


Fig.5 – Estrutura do Clobetasol (Propionato) (Fonte: drugbank.com)

O cetoconazol, pertencente à classe dos imidazóis, possui ações sistêmica e tópica, podendo ser empregado em diversas formas farmacêuticas como

shampoos e cremes. Sua ação se dá através da inibição da esterol 14-α-desmetilase prejudicando a síntese do ergosterol

na membrana, inibindo o crescimento dos fungos (Staub et

al., 2007).

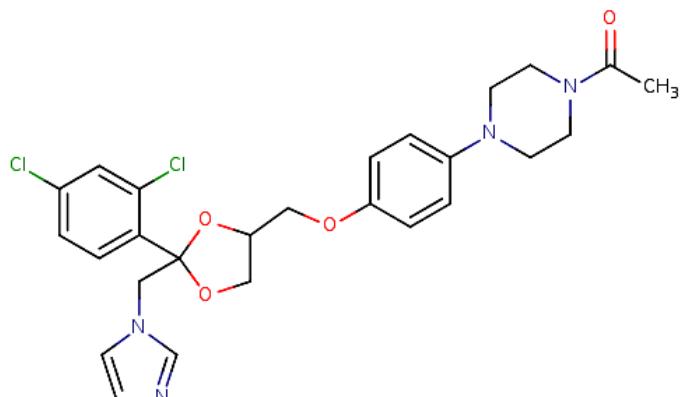


Fig. 6 - Estrutura química do Cetoconazol (Fonte: drugbank.com)

Devido ao grande potencial terapêutico para infecções fúngicas sistêmicas e superficiais, o cetoconazol é bastante empregado no tratamento e combate a caspa, sendo comumente veiculado em shampoos e loções capilares nas concentrações entre 1 e 2%, onde a mais concentrada é a mais efetiva para tratamento da caspa e dermatite seborreica. Existem diversos métodos analíticos para a dosagem do cetoconazol, podendo ser realizadas técnicas titulométricas, métodos espectofotométricos e métodos cromatográficos nos ensaios de controle de qualidade (Proença et al., 2007).

Conclusão:

Os produtos cosméticos estão sujeitos a controles regulatórios que visam garantir a segurança dos produtos e evitar efeitos sobre a saúde dos consumidores. A segurança de um produto cosmético depende de fatores tais como seus ingredientes, da natureza do produto acabado, da via anatômica de exposição e das interações com os sistemas fisiológicos. Os avanços científicos e tecnológicos na área da cosmetologia preocupam-se dentre outras coisas, avaliar o risco e minimizar os efeitos adversos ocasionados pelos cosméticos, se propondo também a apresentar novas técnicas de controle e avaliação da qualidade de produtos e matérias-primas, visto que existe uma escassez grande de ensaios nestes. Cabe à cosmetologia propor a sofisticação das técnicas de produção e formulações, melhorias das matérias-primas e desenvolvimento e aprimoramento de técnicas para o controle da qualidade para este grupo de produtos cosméticos que tem se tornado cada vez mais complexos graças ao aumento progressivo da utilização pela população.

Referências:

Formariz, T.P., et al. Dermatite Seborreica: Causas, Diagnóstico e Tratamento. Rev. Infarma., v.16, n.13-14, 2005.

Leone, R. Presence and significance of *Pityrosporon ovale* in pityriasis of the scalp, in figured seborrheic eczema and in various squamous dermatoses. Minerva Dermatol., 1952 27 (123): 93-99

Sampaio, A.L.S.B., et al. Dermatite Seborreica. An Bras Dermatol. 2011; 86(6): 1061-74

Souza, M.V.D. Introdução à Farmacologia e à Cosmetologia. W. Educacional. 2011.

Schlottfeld, F.S., et al. Reclassificação taxonômica de espécies do gênero *Malassezia*: revisão da literatura sobre as implicações clínico laboratoriais. J. Bras. Patol. Med. Lab., 2002; 38 (3): 199-204

Girão, M.D., et al. Viabilidade de cepas de *Malassezia pachydermatis* mantidas em diferentes métodos de conservação. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2004; 37 (3): 229-233

Duarte, I., et al. Fototerapia. An. Bras. Dermatol., v.81, n.1, 2006.

Wishart, D.S., et al. Drugbank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. Nucleic Acids Res., 2008 (36): D901-6.

Ferreira, B.I.A.L.S., et al. Dermatites: Diagnóstico e Terapêutica. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR.*, 2014; 5 (2): 22-26

Rodrigues GS, Oliveira FM, Pereira EF, Cruz RCB. *Tinea capititis* em adulto por *Trichophyton violaceum* no Brasil: relato de um caso e revisão da literatura. *An Bras Dermatol.* 2008;83(6):544-8.

Lautert, C. Caracterização de isolados do fungo *Malassezia pachydermatis* através do perfil enzimático. Tese [Mestrado em Ciências Veterinárias]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2010. 52f.

Alchorne MM, de Abreu MA. Dermatologia na pele negra. *An Bras Dermatol.* 2008;83(1):7-20.

Peres, N.T.A. Isolamento e caracterização de um mutante de *Trichophyton rubrum* resistente ao Ácido undecanoico: secreção enzimática e expressão diferencial de genes. Tese [Mestrado em Ciências - Imunologia Básica e Aplicada]. Universidade de São Paulo, 2005. 96f.

Maranhão, F.C.A. Análise da expressão gênica no dermatófito *Trichophyton rubrum* mimetizando a infecção *in vitro*. ph e diferentes fontes de carbono regulando genes. Tese [Doutorado em Ciências-Genética]. Universidade de São Paulo, 2008. 164f.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC 79. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 31 ago. 2000.

Rabito, m.f.; truiti, m.c.t. Antifúngicos de uso tópico no tratamento de micoses cutâneas e caspa. *Acta Scientiarum Health Sciences.*, 2009; 31 (2): 107-111

Bonafin, L.M. A Influência da Marca no Comportamento do Consumidor nas Decisões de Compra de Produtos de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. Monografia [Especialização em Marketing]. Universidade Nove de Julho, 2010. 18f.

Sweetman, S. (Ed). Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press. 36th edition, Thomson Micromedex. Greenwood Village, Colorado, USA, 2007.

Shimidt-rose, T.; et al. Efficacy of a piroctoneolamine/climbazole shampoo in comparison with a zinc pyrithione shampoo in subjects with moderate to severe dandruff. *International Journal of Cosmetic Science.*, 2011; 33(3): 276-282

Wolwerton, S.E., (Ed). Comprehensive dermatologic drug therapy. 2 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007; 720-723.

Yamamoto T, Tsuboi R. Interleukin-2-induced seborrhoeic dermatitis-like eruption. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2008; (22): 244-245

Staub, I., et al. Determinação da segurança biológica do xampu de cetoconazol: teste de irritação ocular e avaliação do potencial de citotoxicidade *in vitro*. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.*, 2007; 43(2): 301-307

Valia, R.G. Etiopathogenesis of seborrheic dermatitis. *Indian J dermatol venereol Leprol.*, 2006; (72): 253-255

Proença, K.S., et al. Desenvolvimento de método espectrofotométrico para análise quantitativa de cetoconazol em xampus. *Rev. Bras. Farm.*, 2007; 88 (4): 187-190

Rath, s.; canaes, L.S. Contaminação de produtos de higiene e cosméticos por N-nitrosaminas. *Quim. Nova.*, 2009; 32 (8): 2159-2168

Souza, V.M. A questão da Toxicidade nos cosméticos e o aumento no consumo de Cosméticos infantis. *Ativos Dermatológicos.* (8): 2013

Gomes, A.B. Alergia a cosméticos. *Ativos Dermatológicos.* V.8, . 2013

Stevanato, M. B. Estudo de eficiência da lactoferrina como conservante em formulações semi-sólidas para produtos cosméticos e farmacêuticos. Tese [Doutorado em Ciências Farmacêuticas]. Universidade de São Paulo, 2005. 160f

Alves, S. S. Conservação e reuso de água em indústria de cosmético - Estudo de caso da Natura cosméticos. Tese [Mestrado em Engenharia]. Universidade de São Paulo, 2009. 107f

Abu shaqra, q. M.; al-groom, R. M. Microbiological quality of hair and skin care cosmetics manufactured in Jordan. International Biodeterioration & Biodegradation, 2012; (69): 69-72

Eck, J.E. Zinc pyrithione and peripheral neuritis. Lancet 1978; i444.

Cox, N.H., Shape G. Emollients, salicylic acid, and ultraviolet erythema. Lancet, 1990. (335): 53-54

Ransone, J.W., et al. Selenium sulfide intoxication. N Engl J Med. 1961. (264): 384-385